Psychodiagnostische Untersuchungen über den Einfluß von Antihistaminika auf die menschliche Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit und in verkehrsmedizinischer Sicht

GUNTER HEIM

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0081

Dissertations- und Fotodruck Franz Frank
8 München 13, Zieblandstr. 39, Tel. 597 397

AUS DER ANAESTHESIEABTEILUNG
(Leiter Priv.Doz. Dr. A. Doenicke)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITAET MUENCHEN
Direktor: Professor Dr. F. Holle

Psychodiagnostische Untersuchungen über den Einfluss von Antihistaminika auf die menschliche Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit und in verkehrsmedizinischer Sicht.

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst
und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Günter H e i m
aus Weiler im Allgäu

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.-Doz. Dr. A. Doenicke
Korreferent: Prof. Dr. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

M E I N E R M U T T E R

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Aufgabenstellung

1. Chemie und Pharmakologie der Antihistaminika
2. Die Pharmaka Mebhydrolin und Promethazin

III. Versuchsanordnung

1. Die Versuchspersonen
2. Das Placeboproblem, der einfache Blindversuch
3. Die Dosierung
4. Der Lernfaktor
5. Befragung der Versuchspersonen
6. Testgeräte

IV. Methodik

1. Die Testmethoden und deren Hilfsmittel
2. Stellungnahme zu den einzelnen Testmethoden und die Festlegung der Ergebnisse in vergleichbare Punktwerte

V. Auswertungsmethoden

1. Die Mittelwertsbestimmung
2. Die Einzelwertung
3. Der prozentuale Leistungsabfall
4. Die Signifikanzberechnung

VI. Ergebnisse der Einzeltests

VII. Diskussion

1. Zusammenfassende Uebersicht der Ergebnisse aus Test I-VI
2. Befragung der Versuchspersonen
3. Reaktive Leistungssteigerung
4. Uebertragbarkeit der Ergebnisse auf die praktische Verkehrssituation

VIII. Zusammenfassung

EINLEITUNG

Für die medikamentöse Behandlung körperlicher und seelischer Leiden stehen heute dem Arzt eine ins Unermessliche angewachsene Zahl von Pharmaka zur Verfügung. Es handelt sich dabei grösstenteils um synthetisch gewonnene, chemische Erzeugnisse mit zum Teil differenten pharmako-dynamischen Wirkbildern, aber auch zum Teil toxischen Eigenschaften, die eine Behandlung zum gefährlichen Eingriff in die dem Kranken verbliebene Gesundheit werden lassen kann.

Es muss daher zum Grundsatz der modernen Pharmakotherapie erhoben werden, dass der Arzt nur solche Heilmittel verwendet, mit deren Wirkungsweise er auf das Engste vertraut ist. Die Bearbeitung der vom Kranken wie vom Arzt unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln ist zu einem häufigen und beliebten Thema der medizinischen Fachpublizistik geworden.

Es ist das Verdienst von Leopold Meyler (14), als einer der ersten auf Grund eigener Erfahrungen sowie an Hand einer mit grosser Sorgfalt zusammengetragenen Literatur eine umfangreiche Uebersicht über die "schädlichen Nebenwirkungen von Arzneimitteln" gegeben zu haben.

Schädliche Wirkungen sind im übrigen gar kein Charakteristikum unseres heutigen Arzneimittelschatzes. Noch bis ins vorige Jahrhundert hinein ist dem Kranken an Therapiefolgen weit mehr zugemutet und von ihm ertragen worden, als heutzutage jemals ein Patient bereit wäre, dies gutwillig über sich ergehen zu lassen. Es sei hier z.B. nur an die Quecksilber - Schmierkuren erinnert, die erst dann als gelungen

angesehen wurden, wenn eindeutige Quecksilbervergiftungssymptome aufgetreten waren. Von derartigen Beispielen könnten die Medizinhistoriker sehr wahrscheinlich noch zahlreiche weitere anführen.

Demgegenüber liegt heute eine ganz andere Situation vor. Zwar haben wir auch heute noch immer wieder bedauerliche Zwischenfälle medikamentös - therapeutischer Massnahmen zu beklagen. Doch können diesen jederzeit die objektiv nachweisbare pharmakologische Wirksamkeit der betreffenden Substanzen und entsprechende klinische Erfolge entgegengehalten werden. Es geht hierbei eben um die Abschätzung des Verhälnisses von Schädlichkeit zu Nützlichkeit eines Heilmittels und um eine Stellungnahme zu der Frage, ob gewisse unerwünschte, sowie bei fast keiner pharmakologisch aktiven Substanz vermeidbaren Nebenwirkungen nicht um des erreichbaren therapeutischen Erfolges willen in Kauf genommen werden müssen. Diese Entscheidungen können letztlich keinem Arzt abgenommen werden.

In neuerer Zeit finden sich in der Literatur immer mehr Hinweise auf die Gefahren, die infolge Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch nicht beachtete Nebenwirkungen von Arzneimitteln besonders bei Kraftfahrern hervorgerufen werden (16). Dabei wird stets die Mitverantwortung des Arztes herausgestellt, der den Patienten über die mögliche Beeinträchtigung der Fahrsicherheit durch Medikamente orientieren müsste (4). Denn der Gesetzgeber droht demjenigen mit Strafe, der sich gegen § 315 c StGB vergeht, indem er die Sicherheit des Strassenverkehrs dadurch gefährdet, dass er ein Fahrzeug führt, obwohl er sich infolge geistiger oder körperlicher Mängel oder infolge des Genusses geistiger Getränke oder anderer berauschender Mittel nicht sicher im Verkehr bewegen kann. Der Arzt wird u.U. zur Verantwor-

tung gezogen, wenn er durch Verabreichung eines Medikamentes die Selbstkritik des Patienten negativ beeinflusst, sodass diesem die zur Erfüllung der Verantwortlichkeit notwendige Voraussicht fehlt. Der Arzt ist unter diesen Voraussetzungen für die Sicherheit des Patienten und dessen Umgebung verantwortlich (10).

Die bisher durch die Ueberprüfung von vielen Tausend Kraftfahrern vorliegenden Ergebnisse über das Ausmass der Arzneimitteleinnahme lassen erkennen, dass ca. 10 - 12 % aller durch den Arzt befragten bzw. untersuchten Personen innerhalb der letzten 24 Stunden vor einem Verkehrsunfall ein Medikament eingenommen hatten bzw. ihnen ein solches verabreicht worden war (20).

Selbstverständlich ist damit nicht die Aussage verbunden, dass diese Kraftfahrer infolge des Arzneimitteleinflusses in jedem Falle in ihrer Verkehrssicherheit bzw. Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt worden sind. Erfahrungsgemäss kann eine medikamentös bedingte Beeinträchtigung der psychophysischen Leistungsfähigkeit in erster Linie durch die Einverleibung von sedativ bzw. hypnotisch wirksamen Arzneimitteln herbeigeführt werden, die bei den oben angeführten Untersuchungen immerhin ca. 12 - 13 % aller von Kraftfahrern eingenommenen Arzneimittel ausmachten.

AUFGABENSTELLUNG

Im Hinblick auf diese zahlenmässig nicht zu unterschätzenden Gefahrenmomente für die Verkehrssicherheit - auch am Arbeitsplatz werden infolge Technisierung an die Konzentrationsfähigkeit des Menschen sehr grosse Anforderungen gestellt - ergibt sich die Notwendigkeit, das Leistungsverhalten unter der Einwirkung v.a. solcher Arzneimittel zu überprüfen, die zwar angesichts ihrer Hauptwirkung nicht als ausgesprochene Sedativa bzw. Hypnotika zu gelten haben, von denen aber bekannt ist, dass sie in einem hohen Prozentsatz Nebenwirkungen im Sinne eines sedativen oder gar hypnotischen Einflusses entwickeln.

Hierunter fällt zweifelsohne die grosse Gruppe der Antihistaminika (20). Ihr weitgespannter Indikationskreis, das Vorhandensein derartiger Wirkstoffe in zahlreichen Kombinationspräparaten - insbesondere Grippemitteln - und die zunehmende Zahl allergischer Erkrankungen machen eine spezielle Ueberprüfung des Leistungsverhaltens unter der Einwirkung von Präparaten aus der Reihe dieser Pharmaka erforderlich.

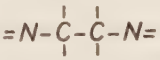
Mit den anschliessenden Untersuchungen soll mit psychodiagnostischen Testmethoden der Frage nachgegangen werden, inwieweit die beiden Antihistaminika Mebhydrolin (OMERIL ^{R}) und Promethazin (ATOSIL ^{R}) einen Einfluss auf die menschliche Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit ausüben.

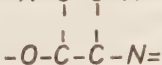
PHARMAKOLOGIE DER ANTIHISTAMINIKA

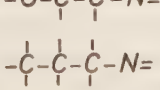
Sobald die Rolle des Histamins für das Zustandekommen allergischer Reaktionen erkannt war, hat es nicht an Versuchen gefehlt, seine Auswirkungen im Organismus zu hemmen. Rein symptomatisch ist dieses oft schon und mit gutem klinischen Erfolg durch die Anwendung von Sympatikomimetika wie Adrenalin, Ephedrin, Benzedrin oder Pervitin möglich. Es handelt sich hierbei aber nur um einen reinen vasokonstriktorischen Effekt, der keinen Einfluss auf den immunologischen und chemischen Vorgang der allergischen Reaktion besitzt.

Erfolgreicher war die Entwicklung einer Reihe von Substanzen, die tatsächlich in mancher Hinsicht einen Histaminantagonismus und eine antiallergische Aktivität aufzuweisen schienen und deren Erforschung mit den Namen Fourneau, Bovet, Staub und Halpern verbunden ist.

Chemisch liegt allen Antihistaminika ein einfaches Grundskelett zugrunde. Dieses kann in Gestalt des

Aethyldiamins 

des Monoäthanolamins 

oder des Propylamins 

vorliegen. Dieser chemische Strukturaufbau der Antihistaminika erklärt auch die, allerdings recht unterschiedliche, Antihistaminwirkung einiger Phenothiazine. Sowohl diesen wie auch jenen liegt als ein offenbar entscheidendes Wirkungsprinzip das einfache Grundskelett eines Alkyl-

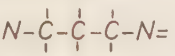
amins zugrunde.

Es sei hier angemerkt, dass die Phenothiazine ihre grosse klinische Bedeutung jedoch durch ihren "lytischen" Effekt auf Ganglien und Zentren des vegetativen und zentralen Nervensystems erlangt haben. Dieser erstreckte sich dabei nicht nur auf den somatischen, sondern auch auf den psychischen Bereich, d.h. mit den Phenothiazinkörpern waren psychisch wirksame Substanzen gefunden worden, mit deren Hilfe sich eine neuroleptische Therapie erreichen und auch endogene Psychosen günstig beeinflussen liessen. Hiervon abgesehen eröffneten sich auch auf anderen medizinischen Gebieten mit Einführung der Phenothiazinderivate völlig neue therapeutische Wege. Im chirurgischen Indikationsbereich tauchten vorher nicht bekannt gewesene Begriffe wie "potenzierte Narkose" und "künstlicher Winterschlaf" auf.

Chemisch setzen sich die Phenothiazine aus dem bekannten und auch therapeutisch früher schon verwandten (Wurmmittel) Phenothiazinring und einer Seitenkette, der ebenfalls das einfache Skelett eines Alkylamins zugrunde liegt, zusammen. Sowohl das Ringsystem als auch die Seitenkette können einer Substitution oder weiteren Veränderung unterworfen werden, wodurch sich zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten ergeben. Es zeigte sich, dass Substituierungen und Veränderungen der Seitenkette vornehmlich zu qualitativen, jene am Ringsystem zu quantitativen Unterschieden in der Wirkung der einzelnen Phenothiazinderivate führen (7). Auf Grund dieser Tatsache wurden auch einige Phenothiazinderivate entwickelt, die mit Erfolg als Antihistaminika Verwendung fanden.

Aus den genannten Struktureigenschaften der Antihistaminika lassen sich zwei Fragen beantworten, die die Wirkung dieser Substanzen betreffen. Zunächst ist der Wirkungs-

mechanismus der Antihistaminika wahrscheinlich kompetitiver Art, d.h. er erfolgt auf dem Wege der Verdrängung des Histamins von seinem Erfolgsorgan. Die Wirkung des Histamins ist ja an seine Strukturgruppe



gebunden. Mit dieser treten die einfachen Grundskelette der Antihistaminika in eine Verdrängungskonkurrenz. Aus der Grundstruktur erklärt sich weiterhin die Tatsache, dass diese Stoffe nicht ausschliesslich eine reine Antihistamineigenschaft besitzen. Weissbecker machte bereits 1947 darauf aufmerksam, dass Verbindungen mit einem lipoidaffinem Kern (Aryle oder Alkyle) und einer basischen Seitenkette neben antihistamin- und antiallergischem Charakter mehrere Grundeigenschaften besitzen, nämlich eine lokalanaesthetische, muskulotrop-spasmolytische, eine zentrale, insbesondere sedativ-hypnotische und eine die Zellpermeabilität hemmende Wirkung.

Diese Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung sind wichtig, wenn man eine Reihe von natürlichen Wirkungen der Antihistaminika verstehen will, die bei der Therapie zum Teil störend in Erscheinung treten können.

DIE PHARMAKA

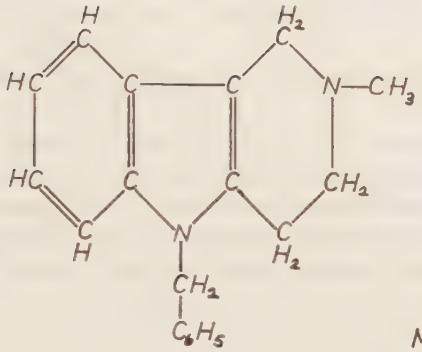
Aus der Fülle der sich auf dem Arzneimittelmarkt befindlichen Antihistaminika wurden im Rahmen dieser Arbeit folgende Präparate untersucht:

1. Mebhydrolin (OMERIL R)

   Die chemische Bezeichnung lautet:
   3 (N) - Methyl - 9 - Benzyltetrahydro - β - Carbolin.
   Die verwendeten Omerildragees enthielten das Naphthalin - 1,5 - Disulfosaure-Salz aus 2 Mol Base mit 1 Mol Naphthalin - 1,5 - Disulfosäure. $([C_{19}H_{20}N_2]_2 \cdot C_{10}H_8O_6S_2)$
   Ein Omerildragee enthielt 0,076 g dieses Salzes, entsprechend 0,05 g Omeril.

2. Promethazin (ATOSIL R)

   Die chemische Bezeichnung lautet:
   10 - (2' - Dimethylamino - iso - propyl) - phenothiazin ($C_{17}H_{20}N_2S$). Die verwendeten Dragees enthielten je 0,025 g Atosil.

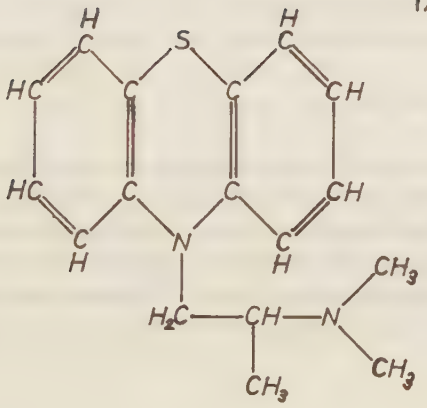


MEBHYDROLIN

(OMERIL®)

PROMETHAZIN

(ATOSIL®)



VERSUCHSANORDNUNG

1. Versuchspersonen

Die 22 Versuchspersonen waren Studenten und Angestellte, 15 männliche und 7 weibliche, im Alter von 21 - 38 Jahren (Durchschnittsalter 24 Jahre). Sie waren nicht nach besonderen Gesichtspunkten ausgewählt worden und gesund.

2. Das Placeboproblem

Jede Versuchsperson musste sich dreimal einer Testserie unterziehen, und zwar jeweils unter der Einwirkung von Mebhydrolin, Promethazin und einem Placebo. Das Placebo wurde nicht gemäss seiner Definition (18) in Form einer "indifferenten Substanz" verabreicht, sondern entsprechend der Forderung von Lasagna (11) und Trouton (19), "....dass ein Placebo im therapeutischen Versuch möglichst in allen seinen Eigenschaften - auch den pharmakologischen - mit dem zu prüfenden Medikament übereinstimmen solle, ausser jener einen Eigenschaft, die in dem Versuch erprobt wird", in Form von "Omerildragees ohne Wirkstoff". (Die zitierten Autoren bezeichnen hier auch ein pharmakologisch aktives Präparat als "Placebo", wenn es in der Arzneiprüfung als Kontrollpräparat angewandt wird).

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ursprünglich lediglich der Einfluss von Mebhydrolin auf die menschliche Konzentrations- und Leistungsfähigkeit geprüft werden. Um aber die Aussagekraft der Testergebnisse zu erhöhen, wurde ein weiteres Medikament mit in den Versuchsplan aufgenommen, dessen Wirkungen bereits durch zahlreiche Untersuchungen bekannt

und bestätigt worden sind (20).

In welcher Versuchsanordnung sollten nun diese Mittel verabfolgt werden? Martini (12,13) hält zur Vermeidung einer autosuggestiven Beeinflussung der Versuchspersonen die unwissentliche Versuchsanordnung, d.h., dass die Versuchspersonen in Unkenntnis über die pharmakologische Natur der angewandten Medikamente gehalten werden, für ausreichend. In dieser Form des Blindversuches kennt der Versuchsleiter die Verteilung pharmakologisch wirksamer und unwirksamer Gaben.

Die vorliegende Untersuchung wurde ebenfalls im einfachen Blindversuch durchgeführt, obwohl dem Versuchsleiter klar war, dass sich die unbewussten suggestiven Wirkungen in der Versuchsleiter - Versuchperson-Beziehung auch durch den guten Willen zu äusserster Objektivität nicht ausschalten lassen: "Die Suggestion ist ein zwischenmenschlicher Vorgang, der auch den prüfenden Arzt mit seinem therapeutischen Enthusiasmus miteinbezieht" (Clauser). In seiner Kritik des doppelten Blindversuches (2;3) weist Clauser weiter daraufhin, dass es einen exakten Blindversuch auf der Seite des Versuchsleiters gar nicht gebe. Der Versuchsleiter weiss auf jeden Fall, dass er in einer erheblichen Anzahl der Fälle ein wirksames Medikament verabreicht und damit einen unkontrollierbaren psychologischen Faktor ins Spiel bringt.

Der Versuchsleiter wird aber auch stets danach streben, die pharmakologisch wirksame Charge des zu prüfenden Medikaments von der unwirksamen (Placebo) - Charge unterscheiden zu lernen, weil hier sein Prestige dem Auftraggeber gegenüber auf dem Spiele zu stehen scheint. Eine "falsche" Einschätzung der Placebocharge könnte nicht nur die Suggestibilität der Versuchsperson, sondern auch die des Versuchsleiters offenbar werden lassen (Clauser).

Bei der Auswertung der Testergebnisse wurden jene des Placebo-(= Leer-) Versuches als Vergleichsbasis für die Beurteilung der Auswirkungen der Mebhydrolin- und Promethazinmedikation auf die Konzentrations- und Leistungsfähigkeit herangezogen.

3. Dosierung

Pro Testserie wurden die Medikamente, ohne Berücksichtigung des Körpergewichtes der einzelnen Versuchspersonen, wie folgt dosiert:

Mebhydrolin:	100 mg (2 Dragees à 50 mg)
Promethazin:	50 mg (2 Dragees à 25 mg)
Placebo:	100 mg (2 Dragees à 50 mg)

Die Einnahme der Medikamente erfolgte jeweils 1 1/4 Stunden vor Beginn der Testserie.

4. Lernfaktor

Um den Lernfaktor, bedingt durch die Wiederholung ein und desselben Tests, auszuschalten, wurde zwischen den einzelnen Testserien ein zeitliches Intervall von mindestens 14 Tagen eingehalten.

Durch diese Massnahme allein könnte der Leistungszuwachs jedoch nie ganz ausgeschaltet werden, d.h. die Testergebnisse in Testserie c würden immer relativ besser ausfallen als in Testserie b bzw. a. Um den noch verbleibenden Lernfaktor bei der Auswertung statistisch eliminieren zu können, wurde bei der Festlegung der Reihenfolge der zu applizierenden Pharmaka folgendes beachtet:

Die Versuchspersonen 1 - 11 unterzogen sich den drei Test-

serien a, b und c in der Medikationsreihenfolge Mebhydrolin - Placebo - Promethazin. Bei den Versuchspersonen 12 - 22 wurde die Reihenfolge umgedreht, sodass Promethazin bei Testserie a, Placebo bei Testserie b und Mebhydrolin bei Testserie c verabfolgt wurde. Somit ergab sich folgendes Medikationsschema:

	Testserie		
Vpn	a	b	c
1 - 11	Mebhydrolin	Placebo	Promethazin
12 - 22	Promethazin	Placebo	Mebhydrolin

5. Erfassung subjektiver Beschwerden der Versuchspersonen

Zu Beginn und 5 Stunden nach einem Testdurchgang wurde jede Versuchsperson nach dem subjektiven Wohlbefinden befragt, v.a. hinsichtlich Müdigkeit, Nervosität, Schwindel, Kopfschmerz.

6. Testgeräte

Angesichts der Aufgabenstellung, die Pharmaka unter möglichst vielseitigen Anforderungen zu prüfen, hatte sich die relativ hohe Zahl von sechs verschiedenen Tests ergeben. Jedes Pharmakon wurde insgesamt 22 x 6 = 132 Einzelprüfungen unterzogen, was bei der relativ geringen Anzahl von Versuchspersonen ein ausreichendes Material für eine vergleichende Beurteilung ergibt.

Die 6 Einzeltests waren zu einer Testserie zusammengestellt, die in dieser Anordnung bereits mehrfach auch zur Prüfung

der Nachwirkungen von Narkosen Anwendung gefunden hatte (5).

I. TRACK - TRACER - Test
II. Labyrinth - Test nach CHAPUIS
III. Schreibtest "1000 - rückwärts" (Horatz)
IV. Reaktionstest nach MIERKE
V. Reaktionsschnelligkeitstest
VI. Konzentrations-Leistungstest nach DUEKER

Die Anordnung der Tests ist in der oben angegebenen Reihenfolge vorgenommen worden. Die Durchführung einer Testserie dauerte ca. 80 - 90 Minuten, je nach Leistungsfähigkeit der betreffenden Versuchsperson.

Auf möglichst gleiche Bedingungen während der einzelnen Testprüfungen ist stets geachtet worden, dass z.B. nur mit Bleistift, dass jedesmal im selben abgeschlossenen Raum, in dem die Testgeräte aufgestellt waren, gearbeitet wurde. Ferner sind die Tests bei den einzelnen Versuchspersonen immer zur gleichen Tageszeit durchgeführt worden.

METHODIK

1. Die Testmethoden und deren Hilfsmittel

Test I: Beim TRACK - TRACER - Test muss die Versuchsperson auf einer Tafel eine vorgezeichnete Schlangenlinie mit einem Stift nachfahren, und zwar in möglichst kurzer Zeit, welche gestoppt wird. Beim Verlassen der Schlangenlinie kommt der Stift mit Kontaktpunkten in Berührung. Dies wird über ein elektrisches Zählwerk automatisch als Fehler registriert.

Test II: Der Labyrinthtest (1) umfasst drei, nach Umfang und Schwierigkeitsgrad sich steigernde Labyrinthe in quadratischer Form. Die Versuchsperson muss versuchen, in möglichst kurzer Zeit vom Zentrum aus, mit dem Bleistift auf dem Papier fahrend, den Weg nach aussen zu finden. Eingeschlagene Irrwege werden mit Fehlerpunkten bewertet.

Test III: Beim "1000 - rückwärts" - Test (8) hat die Versuchsperson die natürliche, ganzzahlige Zahlenfolge von 1000 ab, rückwärts zählend, aufzuschreiben, in der Zeit von 1 Minute soviele Zahlen als möglich. Als zusätzliche Bedingung wird gefordert, dass die Zahlenfolge in Zeilen à fünf Zahlen gestaffelt wird, dergestalt, dass die Zahl "995" wieder unter die Zahl "1000" zu stehen kommt usf.

Test IV: Der Reaktionstest nach MIERKE stellt mit Hilfe des "Kieler Determinationsgerätes" zur Aufgabe, aufleuchtende Farben und Zeichen durch Druck auf entsprechende Knöpfe zu beantworten. Ein wesentliches Moment stellt dabei die getrennte Anordnung der aufleuchtenden

Lampen (als Impulsgeber) von den Antworttasten dar. Die Zusammenstellung der Zeichen und Farben ist in bestimmten Grenzen wählbar, ebenso das Zeitintervall zwischen den einzelnen Impulsen, also die Impulsfrequenz. Bei diesen Untersuchungen ist die Stufe IV gewählt worden, d.h. die schnellstmögliche Aufeinanderfolge der Impulse.
Nicht oder falsch beantwortete Impulse werden von einem Zählwerk als Fehler registriert. Erfolgt der Druck auf die Antworttaste nicht innerhalb des zwischen den einzelnen Impulsen verstreichenden Zeitintervalls, so gilt der Impuls als nicht beantwortet.

Als Programm wurden die Farben weiss, gelb und grün und die Zeichen △, X, ▽ gewählt. Diese Zeichen und Farben leuchten in ständig wechselnder Reihenfolge auf. Jede Versuchsperson durfte vor Beginn des Tests zur Gewöhnung an das Gerät 10 Probeimpulse beantworten.

Pro Test hatte jede Versuchsperson 60 Impulse zu beantworten.

Test V: Mit Hilfe eines elektrisch gesteuerten Reaktionsgerätes wurden die Reaktionszeiten auf optische Stimuli gemessen. Der Versuchsperson wurden in unregelmässigen zeitlichen Abständen fortlaufend ohne vorherige Ankündigung insgesamt 10 optische Lichtsignale (rot) geboten. Sie war instruiert, beim Aufleuchten des Lichtes so schnell wie möglich einen Handdruckknopf zu bedienen. Die Reaktionszeit (in 1/100 sec) konnte jeweils direkt am Reaktionsgerät abgelesen werden.

Test VI: Beim Konzentrations - Leistungstest nach DUEKER (6) muss die Versuchsperson einfache Rechenaufgaben im Kopf lösen. Ein Beispiel möge die Art der Aufgaben

veranschaulichen:

6 + 3 - 4 (a)
7 - 4 + 5 (b)

Die Aufgaben bestanden stets aus zwei Teilaufgaben. Die Versuchsperson hatte instruktionsgemäss so zu rechnen, dass sie zuerst die obere Teilaufgabe (a) ausrechnete, sich das Ergebnis im Kopf merkte, dann die untere Teilaufgabe (b) löste und sich das Resultat ebenfalls merkte. Nun hatten sie jeweils das zahlenmässig kleinere Ergebnis vom grösseren abzuziehen, also die absolute Differenz aus (a) und (b) zu bilden. Nur dieser Wert sollte als endgültiges Ergebnis aufgeschrieben werden. Pro Test hatte jede Versuchsperson 150 derartige Aufgaben zu lösen.

2. Kritische Stellungnahme zu den einzelnen Testmethoden und die Festlegung der Ergebnisse in vergleichbare Punktwerte.

Alle Testmethoden erfordern in einem mehr oder weniger hohen Grade die Fähigkeit der Versuchspersonen zur Konzentration. Massgebend bei der Anordnung und den Durchführungsbestimmungen der einzelnen Tests ist der Gedanke gewesen, angesichts der physisch - psychischen Belastung keine Lustlosigkeit und Gleichgültigkeit seitens der Versuchspersonen aufkommen zu lassen, verbunden mit der Gefahr der Ergebnisverfälschung (15). Als Beispiel möge Test VI dienen:

Nach den Durchführungsbestimmungen von Düker soll die Versuchsperson innerhalb einer festgesetzten Zeit (z.B. ½ Stunde) soviele Aufgaben als möglich lösen. Zeigt sich nun eine quantitativ geringe Leistung, wird es schwer sein zu entscheiden, ob das schlechte Leistungsergebnis auf Gleichgültigkeit der Aufgabe gegenüber - die geforderte Zeit wurde nur "abgesessen" - oder aber tatsächlich auf einen leistungsmindernden Einfluss der entsprechenden Medikation zurückzuführen ist. Aus diesen Ueberlegungen heraus sind die Durchführungsvorschriften abgeändert worden:
eine bestimmte Anzahl von Aufgaben richtig und in möglichst kurzer Zeit zu lösen. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Mehrzahl der Versuchspersonen sich untereinander kannten und so der Ehrgeiz, der Bessere und Schnellere zu sein, als weiterer Faktor dazu beigetragen hat, das jeweilige Leistungsoptimum zu erzielen. Auf diese Weise ist erreicht worden, dass Fehlleistungen als echte Ausfallserscheinungen gewertet werden können.

a) Der TRACK - TRACER - Test prüft die Konzentrationsfähigkeit und die sensomotorische Koordination, d.h. das geordnete, genaue und zweckmässige Zusammenwirken mehrerer Muskelgruppen.

Fehler und Zeit, in Sekunden gestoppt, sind Ausdruck der Leistung, die sich mit Hilfe der Umrechnungstabelle nach Chapuis (1), auf die später noch eingegangen wird, in einem der Leistung direkt proportionalen Punktwert festhalten lässt.

b) Der Labyrinthtest stellt grössere Anforderungen: Im wesentlichen werden Kombinationsgabe, logisches Denken und Situationsüberblick geprüft. Auch hier sind wieder Fehler und Zeit, in Sekunden gestoppt, Ausdruck der Leistung,

wobei je nach der Tiefe des Eindringens in einen Irrweg gestaffelte Fehlerwerte von ½ bis 2 Fehler vergeben werden. Ein entsprechendes Schema zur Bestimmung der erzielten Fehler gibt Chapuis an, ebenso die bereits genannte Umrechnungstabelle, die es gestattet, Fehler und Zeit in einen der Leistung direkt proportionalen Punktwert umzurechnen.

Die Umrechnungstabelle nach Chapuis zeigt mathematische Gesetzmässigkeit, indem der Punktwert P eine Funktion des Fehlerwertes f und des Zeitwertes t (in Sekunden) in folgender Abhängigkeit ist:

$$P = 32{,}5 - f - 0{,}5(\sqrt{2t - 29{,}75} - 1{,}5)$$

Mit Hilfe dieser Umrechnungsformel lassen sich die Punktwerte auf mehrere Dezimalen genau errechnen. Dies ist besonders im Track-Tracer-Test bei der nicht allzu grossen Streuung der Zeitwerte zur besseren Differenzierung von Bedeutung.
Wegen der sehr grossen Streuung der Zeit- und Fehlerwerte im Labyrinthtest genügt hier die Benützung der Umrechnungstabelle (15), aus der nur ganzzahlige Punktwerte abgelesen werden können (sämtliche Punktwerte sind abgerundet).

c) Der "1000 - rückwärts" - Test:
Horatz (8) hat für die tägliche Praxis zur Feststellung der "Strassen- und Geschäftsfähigkeit" nach einer Narkose zusammen mit Pophal einen Schreibtest entwickelt, indem er u.a. diesen Test "1000 - rückwärts" angibt.
Wegen seiner Anspruchslosigkeit wurde der Test in die Untersuchungsmethoden mit eingebaut. Er prüft im wesentlichen Situationsüberblick ("visuelle Orientierung") und abstraktes Vorstellungsvermögen und gestattet Rückschlüsse auf die Konzentrationsfähigkeit.
Das Ziel dabei war, festzustellen, ob sich schon bei geringen

Anforderungen Leistungsschwankungen zeigen und fixieren lassen. Es haben sich, wie aus der Diskussion ersichtlich sein wird, tatsächlich differenzierbare Ergebnisse herausgestellt, die die übrigen Resultate klar unterstreichen.

Der Punktwert ist der Leistung direkt proportional und wird wie folgt errechnet: Die Anzahl der geschriebenen Zahlen dient als Ausgangswert AW, von dem die Summe der Schreibfehler S (je $\frac{1}{2}$ Punkt), die Summe der Zahlfehler Z (je 1 Punkt) und die der Bildfehler B (je 2 Punkte) abgezogen werden, also

$$P = AW - (\tfrac{1}{2}S + Z + 2B)$$

d) Mit dem Reaktionsgerät nach"Mierke" wird die Auffassungsgabe, die Reaktionsfähigkeit und zum Teil auch die Intelligenz geprüft, also das "richtige Schalten" (nicht so sehr die Reaktionsschnelligkeit, denn es wird keine Aussage darüber gemacht, wann die Versuchsperson in dem Zeitintervall, das zwischen zwei Impulsen verstreicht, die Antwort gegeben hat). In den automatisch registrierten Fehlern drückt sich also falsches und allzu langsames Reagieren aus. Dieser Fehlerwert ist gleichzeitig der Punktwert P und der Leistung indirekt proportional.

e) Im Gegensatz dazu wird in Test V ausschliesslich die Reaktionsschnelligkeit geprüft. Auf Grund der direkten Anordnung von Lampe als "Impulsgeber" und Druckknopf zur Beantwortung werden von der Versuchsperson keine besonderen Leistungen verlangt bezüglich: Aufnehmen - Erkennen - Suchen - Finden - Beantworten. Bei diesem Test wird also nur das "schnelle Schalten" geprüft: Aufnehmen - Beantworten.

Die Reaktionszeit wurde pro Versuch zehn mal gestoppt und aus diesen Ergebnissen ein Mittelwert errechnet, der als Punktwert gilt und der Leistung indirekt proportional ist.

f) Der KL - Test stellt an die Versuchspersonen die grössten Anforderungen:
Nach Düker dient er zur Feststellung der allgemeinen psychischen Leistungsfähigkeit, indem er sich auf das "Konzept der Koordination" stützt, worunter er das geordnete Zusammenwirken von Einzeltätigkeiten versteht, bei dem Rechentest wie folgt: Auffassen - Rechnen - Merken - Vorstellen - Wollen. Erfasst wird also die individuelle Konzentrationsleistung.
Um der Aufgabenstellung dieser Untersuchung gerecht zu werden, sind die Durchführungsbestimmungen abgeändert worden, wie bereits zu Beginn dieses Kapitels näher ausgeführt worden ist; dieses Vorgehen hat sich bewährt. So müssen wir aber auf die von Düker angegebenen Methoden der Auswertung verzichten. Als Ergebnis des Tests ergeben sich Zeit- und Fehlerwerte, die als Punktwerte der Leistung indirekt proportional sind.

Diese kombinierte Testmethode erlaubt es also, jede Versuchsperson und zugleich jedes Medikament unter den verschiedensten Belastungen zu prüfen. Im einzelnen werden folgende psychischen Funktionbereiche untersucht:

1. Konzentration bei allen Tests, besonders bei Test VI
2. Sensomotorische Koordination bei Test I
3. Kombinationsgabe bei Test II und VI
4. Logisches Denken bei Test II und VI
5. Situationsüberblick bei Test II und III
6. Abstraktes Vorstellungsvermögen bei Test III und VI
7. Reaktionsfähigkeit (= "richtiges Schalten") bei TestIV
8. Reaktionsschnelligkeit (= "schnelles Schalten") bei Test V

Wie man erkennt, werden die wichtigsten für die Verkehrs-

sicherheit relevanten psychischen Funktionsbereiche erfasst. Dadurch wird es möglich sein, aus den Ergebnissen Schlüsse auf den Grad der Beeinflussung der Strassenverkehrstüchtigkeit von Personen, die unter der Medikation der verwendeten Pharmaka stehen, zu ziehen.

Um ein genügend grosses statistisches Material zu erhalten, müssten so viele Versuchspersonen herangezogen werden, dass dies eine erhebliche Belastung bedeuten würde. Der Wert dieser kombinierten psychodiagnostischen Testmethode liegt nun darin, dass eine Vielzahl von Tests eine entsprechend geringere Anzahl von Versuchspersonen zulässt. Es ist leichter, weniger Versuchspersonen über mehrere Testgerüte zu schicken, als umgekehrt, ganz abgesehen davon, dass einzelne und in ihrer Art der Belastungsform einseitig ausgewählte Testmethoden nicht genügen, um die ganze Skala psychischer und psycho-physischer Veränderungen zu erfassen.

AUSWERTUNGSMETHODEN

Die einzelnen Ergebnisse in Form der Punktwerte lassen sich tabellarisch ordnen, wie es die Tabellen im Anhang dieser Arbeit zeigen: In jeder Zeile sind die Punkte festgehalten, die die jeweilige Versuchsperson in den einzelnen Testdurchgängen a - c erzielt hat. Es ergeben sich also für jede Versuchsperson eine Punktezeile und für jeden Testdurchgang eine Punktekolonne (von oben nach unten).
Bei der Auswertung dieser Punktetabellen sind folgende Methoden zur Anwendung gekommen:

1) Die Mittelwertsbestimmung

Bei der Mittelwertsbestimmung wird für jeden Testdurchgang die entsprechende Punktekolonne von "oben nach unten" zusammengefasst, indem ihr arithmetisches Mittel bestimmt wird. Die Tabelle 10 bringt als Uebersicht die Mittelwerte aller Testdurchgänge. Auf Grund dieser Mittelwerte lässt sich eine Rangordnung aufstellen, die aussagt, unter welcher Medikation die jeweils beste Leistung erzielt wurde, bzw. welches Medikament den grössten negativen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der Versuchspersonen insgesamt ausgeübt hat.

2) Die Einzelwertung

Bei der relativ geringen Anzahl von Versuchspersonen könnte ein extremer Punktwert den Mittelwert in der einen oder anderen Richtung verfälschen. Eine Kontrolle zur Sicherung des Ergebnisses erschien also angezeigt und wurde in Form der Einzelwertung folgendermassen durchgeführt (als Auswertung von "links nach rechts" in der jeweiligen Tabelle):

Das Abschneiden jeder Versuchsperson wurde bei den einzelnen Testdurchgängen untersucht und nach dem Prinzip der Platzwertung mit Bewertungspunkten von 0 bis 2 belegt, ohne Rücksicht auf das Ausmass der Punktedifferenzen. So hat z.B. die Versuchsperson 17 (Tabelle 2 im Anhang) im Testdurchgang b das beste Ergebnis erzielt (24,5 Punkte). Es erhält also Placebo 2 Bewertungspunkte und analog Mebhydrolin einen und Promethazin null Bewertungspunkte. Die Summe der Bewertungspunkte je Testdurchgang (und damit je eingenommenem Medikament) ergeben als Verhältniszahlen eine "Verhältnisgleichung" und einen Ueberblick darüber, in welcher Reihenfolge die einzelnen Pharmaka untereinander abgeschnitten haben, d.h. unter wessen Einfluss die relativ beste Leistung erzielt worden ist. Im Beispiel des KL - Testes würde diese Rangordnung lauten:

Placebo : Mebhydrolin : Promethazin = 33,0 : 18,5 : 14,5

3) Bestimmung des Leistungsabfalls

Die in den einzelnen Tests errechneten Punktwerte sind nicht untereinander vergleichbar, da sie mit Hilfe der für jeden Test spezifischen Bewertungsformel errechnet wurden. Um trotzdem die erzielten Leistungen in den verschiedenen Tests vergleichen zu können, wurden die Mittelwerte des Leerversuches (Placebo) gleich 100 % gesetzt und dann der prozentuale Leistungsabfall bzw. -anstieg unter dem Einfluss von Promethazin und Mebhydrolin errechnet.

Dadurch wird man Antwort erhalten auf die Frage, bei welchem Test die Beeinflussung der Leistungsfähigkeit durch die Pharmaka am stärksten sichtbar wird, und folglich weiterhin, welcher psychische Funktionsbereich am ehesten durch die Medikamente in Mitleidenschaft gezogen wird (siehe Abb. 9)

4) Signifikanzberechnung

Bei der relativ geringen Zahl von Versuchspersonen muss die Frage erhoben werden, ob den Versuchsergebnissen eine statistische Sicherheit unterstellt werden kann.

Antwort darauf gibt der einseitige Zeichentest (21). Danach gilt ein Beobachtungswert als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0{,}05$ ist.

ERGEBNISSE

Test I (TRACK - TRACER)

Mittelwerte:

Mebhydrolin	27,1	Punkte
Placebo	26,9	"
Promethazin	26,7	"

Einzelwertung:

Mebhydrolin : Placebo : Promethazin = 25,0 : 23,5 : 17,5

Bei der Berechnung der Leistungsdifferenzen ergibt sich hier, im Gegensatz zu allen anderen Tests, eine Leistungssteigerung unter Mebhydrolin im Vergleich zum Leerversuch. Sie beträgt aber nur 0,74 %. Die Signifikanzberechnung ergibt, dass dieser Unterschied statistisch gesehen keine Aussagekraft hat ($p = 0,402$). Ebenso kann aus dem 0,5 %igen Leistungsabfall von Promethazin gegenüber Placebo nicht auf einen leistungsmindernden Einfluss von Atosil geschlossen werden ($p = 0,192$).

Es stellt sich die Frage, ob man auf Grund der kurzen Testdauer (ca. 40 sec) von vorneherein keine allzu grosse Streuung der Ergebnisse erwarten hätte dürfen oder ob wir es hier mit einer methodischen Schwierigkeit zu tun haben, die bei der Testung von sedierenden Substanzen des öfteren schon beobachtet wurde (Düker; Lienert; Janke).

Bei der Prüfung von Schlafmitteln und Sedativa im aktuellen pharmako-psychologischen Versuch stellte sich immer wieder heraus, dass unter gewissen Bedingungen und bei bestimmten Methoden diese Präparate nicht die erwarteten Leistungs-

minderungen bewirken, sondern paradoxerweise sogar Leistungssteigerungen. Düker hat dieses Phänomen als "reaktive Leistungssteigerung" bezeichnet. Er erklärt sie durch die Annahme, dass infolge der durch das Schlafmittel gesetzten Hemmung die Versuchspersonen in Leistungstesten eine stärkere psychische Anspannung aktivieren, d.h. bei der Bearbeitung von psychologischen Tests mit grösserer Anstrengung arbeiten als unter Normalbedingungen, sodass letzten Endes die geprüfte Leistung unter Einwirkung eines Schlafmittels gegenüber Placebo nicht abfällt. In welchen Fällen eine reaktive Leistungssteigerung auftritt, ist beim heutigen Stand der Forschung weitgehend ungeklärt. Es besteht die Vermutung, dass die einzelnen psychologischen Testverfahren unterschiedlich durch reaktive Anpassungsvorgänge beeinflusst werden.

Unter diesem Gesichtspunkt, verbunden mit den Ergebnissen der Signifikanzberechnung, lässt sich feststellen, dass weder Mebhydrolin und noch weniger Promethazin bei diesem Test einen leistungssteigernden Effekt zeigen. Andererseits kann man eine Leistungsminderung durch diese Substanzen nicht ausschliessen. Der erkennbare minimale Leistungsunterschied zwischen Mebhydrolin und Promethazin lässt sich durch die Signifikanzberechnung nicht sichern ($p = 0{,}262$).

Auf Grund der wenig differenzierten Ergebnisse wird auf eine graphische Darstellung derselben verzichtet.

Test II

Mittelwerte:	Placebo	17,45	Punkte
	Mebhydrolin	15,45	"
	Promethazin	13,20	"

Einzelwertung:
Placebo : Mebhydrolin : Promethazin = 33,5 : 20,0 : 12,5

Beim Labyrinthtest sind die Ergebnisse der einzelnen Testserien deutlich voneinander abgesetzt. Die Einzelwertung bestätigt eindeutig die Rangordnung, die sich auf Grund der erzielten Mittelwerte aufstellen lässt: Placebo/Mebhydrolin/Promethazin.

Der Leistungsabfall von Mebhydrolin (11,4 %) und Promethazin (24,3 %) gegenüber Placebo ist in beiden Fällen signifikant ($p<0,05$). Die Leistungsdifferenz zwischen Mebhydrolin und Promethazin beträgt auf Grund der Mittelwerte 14,6 %, jedoch ergibt die Signifikanzberechnung keine statistische Sicherung dieses Unterschiedes ($p = 0,192$). Die Tendenz zu einem schlechteren Abschneiden von Promethazin gegenüber Mebhydrolin ist jedoch unverkennbar. Das folgende Schema gibt die Ergebnisse wieder.

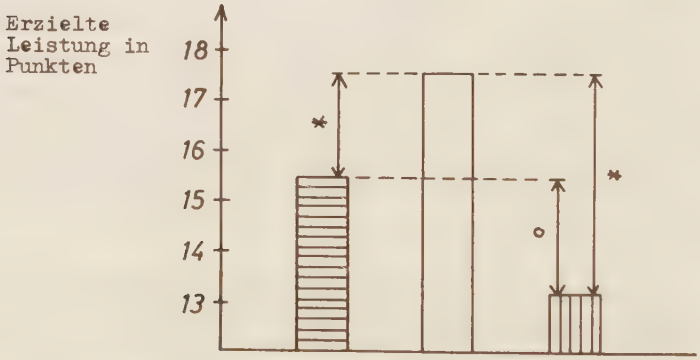


Abb. 1: Test II. Im Durchschnitt erreichte Punkte unter Mebhydrolin ▤, Placebo ▭, Promethazin ▥

* = signifikanter Abfall ($p < 0,05$)
o = nicht signifikant

Test III

Mittelwerte:	Placebo	32,2	Punkte
	Mebhydrolin	29,9	"
	Promethazin	28,9	"

Einzelwertung:

Placebo : Mebhydrolin : Promethazin = 33,0 : 17,5 : 15,5

Der Zahlentest "1000 - rückwärts" bringt ebenfalls deutliche Ergebnisse. Dies überrascht insofern, als gerade dieser Test nur geringe Anforderungen an die Versuchspersonen stellt. Dass sich trotzdem differenzierbare Ergebnisse herausstellten, spricht für die Berechtigung der Methode innerhalb dieser Testreihe.

Bei Betrachtung der Mittelwerte ergibt sich erneut die Rangordnung Placebo/Mebhydrolin/Promethazin, welche durch die Einzelwertung gesichert wird. Der Leistungsabfall unter Mebhydrolin ist signifikant ($p = 0{,}058$), der unter Promethazineinwirkung ebenfalls ($p < 0{,}05$). Dagegen ergibt die statistische Prüfung der Mittelwertsunterschiede zwischen Mebhydrolin und Promethazin keine Signifikanz ($p = 0{,}668$). In Abb. 2 sind die Ergebnisse und Signifikanzwerte schematisch dargestellt.

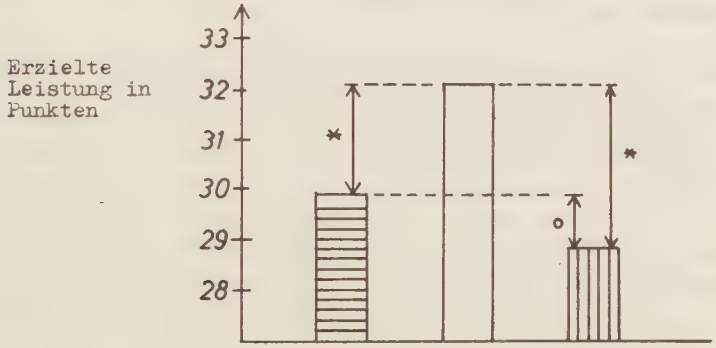


Abb. 2: Test III. Im Durchschnitt erreichte Punkte unter Mebhydrolin ▤, Placebo ▭, Promethazin ▥

Test IV (MIERKE)

Mittelwerte:	Placebo	21,3 Punkte
	Mebhydrolin	23,3 "
	Promethazin	25,4 "

Einzelwertung:
Placebo : Mebhydrolin : Promethazin = 31,0 : 22,5 : 12,5

Bei der Aufstellung einer Rangordnung der Pharmaka hinsichtlich ihres leistungsmindernden Effekts auf Grund der Mittelwerte ist bei diesem Test (Reaktionsfähigkeit), wie auch bei den folgenden, zu beachten, dass die Punktwerte der Leistung indirekt proportional sind.
Wir erhalten erneut die Reihenfolge Placebo/Mebhydrolin/Promethazin, welche auch durch die Einzelwertung angegeben wird.

Erstmalig ist nun bei diesem Test der Mittelwertsunterschied von Mebhydrolin zu Placebo statistisch nicht haltbar. Denn die Signifikanzberechnung ergibt $p = 0{,}143$. Andererseits ist der Unterschied zwischen Mebhydrolin und Promethazin bei keinem Test so deutlich ausgeprägt wie bei diesem. Der Signifikanzwert $p = 0{,}095$ deutet jedenfalls auf eine annähernd gesicherte Differenz hin.

Der Leistungsabfall unter Promethazin gegenüber Placebo ist wiederum signifikant ($p < 0{,}05$). Abb.3 gibt die Ergebnisse schematisch wieder.

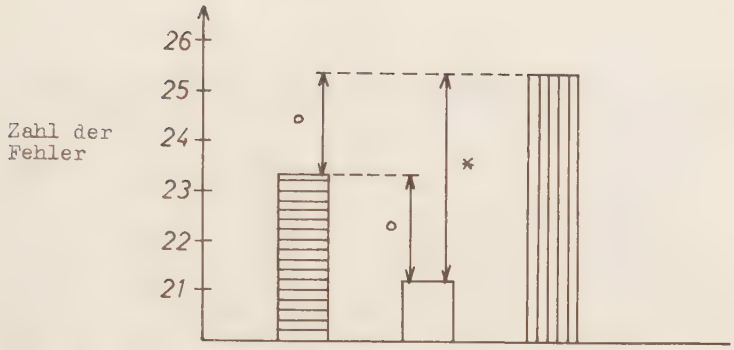


Abb. 3: Test IV. Durchschnittlich erzielte Fehler unter Mebhydrolin ▤, Placebo □, Promethazin ▥▥

Test V

Mittelwerte:	Placebo	16,75	Punkte
	Promethazin	18,30	"
	Mebhydrolin	18,45	"

Einzelwertung:
Placebo : Promethazin : Mebhydrolin = 31,5 : 19,0 : 15,5

Der Reaktionsschnelligkeitstest ergibt, wie die Mittelwerte zeigen und die Einzelwertung bestätigt, erstmalig für Mebhydrolin Platz 3, d.h. unter der Medikation von Mebhydrolin wurden schlechtere Ergebnisse erzielt als unter Promethazin, obschon bei einem $p = 0{,}416$ noch nicht von einer signifikanten Differenz gesprochen werden kann.
Wie bei den vorhergegangenen Tests aber ergibt die Prüfung der Mittelwertsunterschiede von Mebhydrolin und Promethazin gegenüber Placebo eine hohe Signifikanz ($p < 0{,}05$).

Der leistungsmindernde Einfluss von Promethazin und Mebhydrolin sei in folgender Abbildung schematisch dargestellt.

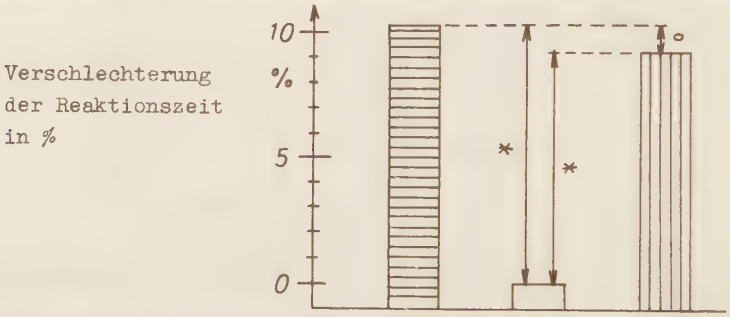


Abb. 4: Test V. Verschlechterung der Reaktionszeiten unter Mebhydrolin ▤ und Promethazin ▥ gegenüber den Placebowerten ▭

Test VI

Mittelwerte:

Placebo	Z = 28,9;	F = 8,13
Mebhydrolin	Z = 32,4;	F = 8,92
Promethazin	Z = 33,2;	F = 9,05

(Z = Zeitwert; F = Fehlerwert)

Einzelwertung:

Placebo : Mebhydrolin : Promethazin = 33,0 : 18,5 : 14,5

Im Konzentrations-Leistungs-Test, der die grössten Anforderungen dieser Versuchsreihe an die Versuchspersonen stellt, ergeben sich entsprechend klare Ergebnisse.

Bei der Auswertung der Fehler- und Zeitwerte ergibt sich jedoch die Schwierigkeit, dass keine erprobte Umrechnungsformel existiert, die es ermöglicht, die Zeit- und Fehlerwerte in eine entsprechende Punkterelation zu bringen, wie es z.B. beim Labyrinth-Test der Fall ist. Da jedoch die Streuungsbreite der Ergebnisse genügend gross war, hatte sich die abschätzende Methode als ausreichend erwiesen. Dabei ist die Ueberlegung entscheidend, dass die Fehlerwerte gegenüber den Zeitwerten qualitativ höher einzuschätzen sind.

Somit ergibt sich eine Einzelwertung, die mit der Rangordnung der Mittelwerte aus Zeit- und Fehlerpunkten identisch ist: Placebo/Mebhydrolin/Promethazin.

Die Leistungsdifferenzen zwischen Placebo und Mebhydrolin bzw. Promethazin sind jeweils signifikant (in beiden Fällen $p<0,05$). Aus der Einzelwertung erkennt man weiterhin, dass Promethazin wieder auf Platz 3 gerückt ist. Für Promethazin sind keine statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber Mebhydrolin nachweisbar ($p = 0,332$).
Abb. 5 veranschaulicht die Ergebnisse dieses Testes.

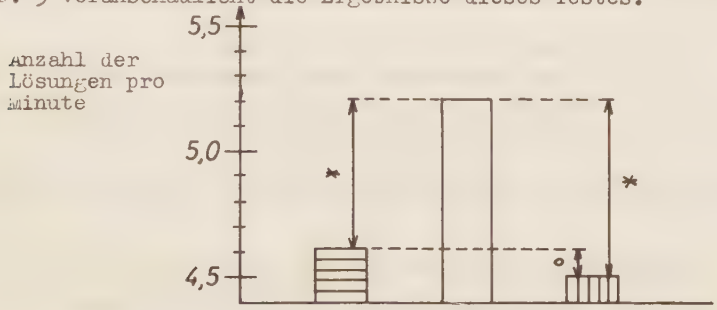


Abb. 5: Anzahl der durchschnittlichen Lösungen pro Minute im KL - Test nach Düker (Test VI)

Mebhydrolin ▤, Placebo □, Promethazin ▥

DISKUSSION

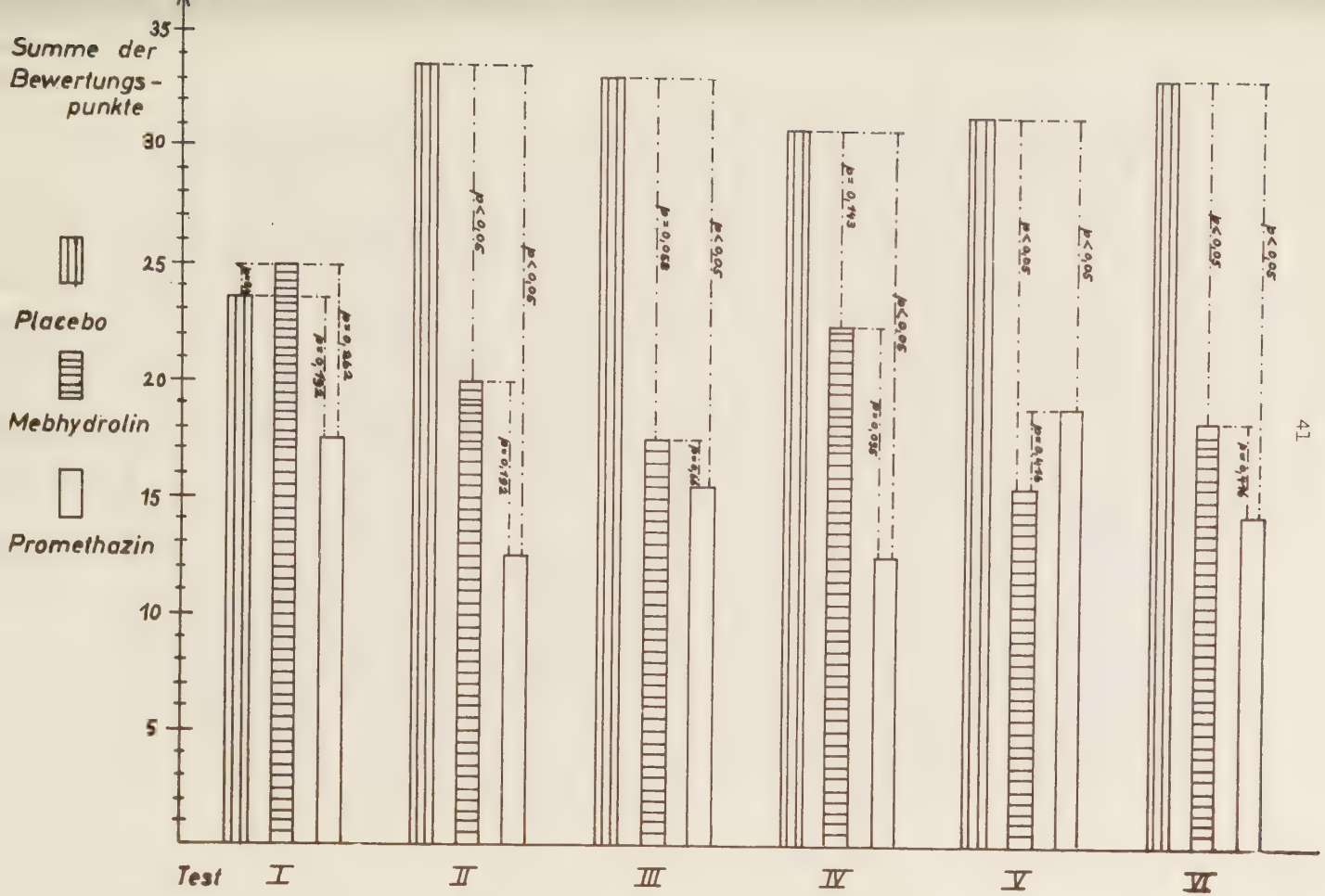
a) Zusammenfassende Uebersicht der Ergebnisse aus Test I - VI

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus den einzelnen Tests zu gewinnen und die Ergebnisse innerhalb desselben Koordinatensystems darstellen zu können, sind die Punktwerte nach dem Verfahren der Einzelwertung ausgewertet worden. Es ergibt sich dann bei jedem Test eine "Verhältnisgleichung", die aussagt, in welcher Reihenfolge die Pharmaka abgeschnitten haben.(siehe Abb. 6)

Test	I	Mebhydrolin:Placebo:Promethazin=25,0:23,5:17,5
Test	V	Placebo:Promethazin:Mebhydrolin=31,5:19,0:15,5
Test	II	Placebo:Mebhydrolin:Promethazin=33,5:20,0:12,5
Test	III	Placebo:Mebhydrolin:Promethazin=33,0:17,5:15,5
Test	IV	Placebo:Mebhydrolin:Promethazin=31,0:22,5:12,5
Test	VI	Placebo:Mebhydrolin:Promethazin=33,0:18,5:14,5

Abb. 6: Ergebnisse der Einzelwertung
(Das Medikament, unter dessen Einfluss die relativ beste Leistung erzielt worden ist, steht jeweils an erster Stelle)

Die Einzelwertungsergebnisse aus allen Tests sind in Verbindung mit den Signifikanzwerten in Abb. 7 schematisch dargestellt.


Summe der Bewertungs-punkte
35
30
25
20
15
10
5
Placebo
Mebhydrolin
Promethazin
Test
I
II
III
IV
V
VI

Bei zusammenfassender Betrachtung der Testergebnisse ergibt sich, dass die Rangordnung

Placebo - Mebhydrolin - Promethazin

vorherrscht, d.h., dass unter der Medikation von Placebo die besten und unter Promethazin die schlechtesten Leistungen erzielt worden sind. Die Ergebnisse der Mebhydrolintestserien liegen ebenfalls unter denen des Leerversuches, jedoch beträgt der Leistungsabfall zum Leerversuch nur etwa 2/3 des Leistungsabfalls von Promethazin zu Placebo.

Der durchschnittliche Leistungsabfall von Mebhydrolin zu Placebo beträgt 10 %, der von Promethazin zu Placebo 15 %. (siehe Tab. 8)

Abb. 8: Tabellarische Uebersicht des aus der Mittelwerttabelle sich ergebenden Leistungsabfalls (in %)

Test		Pla → Meb	Pla → Pro	Meb → Pro
I		—	0,55	1,4
II		11,4	24,30	14,6
III		7,1	10,2	3,3
IV		9,4	19,2	9,0
V		10,1	9,3	—
VI	Z	12,1	14,9	2,5
	F	9,7	11,3	1,4
Mittelwert		10,0	15,0	5,4

Z = Zeitwert; F = Fehlerwert

Sieht man auf Grund der oben angeführten Ueberlegungen von Test I ab, so erhält man bei statistischer Ueberprüfung des Vergleichs Promethazin/Placebo in allen Tests einen signifikanten Leistungsabfall unter Promethazin ($p < 0,05$). Dieses Ergebnis konnte auch erwartet werden, da bei der Medikation mit Promethazin, als einem Antihistaminikum aus der Gruppe der Phenothiazine, sedative Nebenwirkungen meist auftreten. Damit erfüllte die Aufnahme von Promethazin in diese Untersuchungen seinen Zweck, nämlich als Kontrollpräparat für die Aussagekraft der Testmethode zu dienen.

Mebhydrolin wird im Handel als Tages - Antihistaminikum angeboten, weil es weitgehend frei von sedativen Eigenschaften sei (Schubert, 17). Wagner (20) fand durch entsprechende Versuche doch eine Beeinträchtigung durch Mebhydrolin.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen deuten ebenfalls auf eine negative Beeinflussung der Konzentrations- und Leistungsfähigkeit durch Mebhydrolin hin. Denn in Test II,V und VI ist die gebrachte Leistung unter Mebhydrolin gegenüber den Placeboversuchen signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). Test III bringt eine nahezu signifikante Verschlechterung unter Mebhydrolin ($p = 0,058$), Test VI zeigt lediglich eine deutliche Tendenz bezüglich Beeinträchtigung durch Mebhydrolin, jedoch ist diese nicht signifikant ($p = 0,143$).

b) Subjektive Angaben der Versuchspersonen

Jede Versuchsperson wurde bei Testbeginn, also ca. 1 1/4 Stunden nach Einnahme der Medikamente, nach dem Wohlbefinden befragt.

Dabei gaben zwei Versuchspersonen unter Mebhydrolineinwirkung eine leichte Müdigkeit an. Diese hielt auch noch 5 Stun-

den nach erfolgtem Test an.

Unter der Medikation von Promethazin gab eine Versuchsperson nach 1 1/4 Stunden einen leichten Schwindel und ein "dumpfes Gefühl im Kopf" an. Eine andere klagte über Nervosität und Fahrigkeit.
Nach fünf Stunden befragt, erklärten 6 Versuchspersonen (also fast ein Drittel aller am Test Beteiligten), dass sie nach dem Test zunehmend müder geworden seien. Sie waren "zu nichts mehr fähig" und wollten augenblicklich zu Bett gehen. All diese Versuchspersonen hatten zuvor Promethazin appliziert bekommen.

Aus diesen Angaben muss geschlossen werden, dass das Optimum des leistungsmindernden Einflusses, v.a. von Promethazin, noch nicht bei Testbeginn (ca. 1 1/4 Stunden nach Einnahme), sondern erst 4 - 5 Stunden nach der Applikation eintritt. Dafür, dass es auch unter Mebhydrolin zu einem derartigen "hang-over" kommt, ergaben sich im Rahmen dieser Untersuchungen keine Hinweise.

c) Reaktive Leistungssteigerung

Werden die Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt der reaktiven Leistungssteigerung (siehe Ergebnisse Test I) interpretiert, so folgt daraus, dass eine fehlende signifikante Leistungsminderung nicht notwendigerweise bedeutet, dass keine Beeinträchtigung der Versuchspersonen stattgefunden hat.

Es ist daher zweckmässig, die Ergebnisse in der Weise zusammenzufassen, dass bei Promethazin mittels statistischer Prüfverfahren signifikante Leistungsminderungen nachweisbar

waren, während unter Mebhydrolin nur bei drei der hier verwendeten Methoden eine signifikante Beeinträchtigung der Leistung aufgezeigt werden konnte.
Die eventuell auftauchende Vermutung, dass die Leistungen unter Mebhydrolin nur deshalb nicht in allen Tests signifikant gegenüber Placebo vermindert waren, weil bei diesem Präparat das Phänomen der reaktiven Leistungssteigerung auftrat, ist auf Grund des vorliegenden Materials nicht eindeutig zu widerlegen.

d) Uebertragbarkeit der Ergebnisse auf die Praxis.

Im folgenden wird mit der gebotenen Zurückhaltung die Frage diskutiert, inwieweit die vorliegenden experimentellen Ergebnisse auf die praktische Verkehrssituation übertragbar sind und wenn ja, welche Folgerungen sich daraus ergeben würden.

Die wichtigsten für die Verkehrstauglichkeit relevanten psychischen Funktionsbereiche sind Konzentration, sensomotorische Koordination, Situationsüberblick, Reaktionsfähigkeit und Reaktionsschnelligkeit. Sämtliche werden im Rahmen dieser Testreihe geprüft.
Ob und in welchem Masse diese Eigenschaften durch Mebhydrolin und Promethazin negativ beeinflusst werden, soll die Abb. 9 veranschaulichen.

Es fällt auf, dass Promethazin in allen Bereichen eine stärkere Beeinträchtigung hervorruft als Mebhydrolin. Aber auch die Leistungen unter diesem lassen eine Verminderung der Verkehrstauglichkeit speziell des Kraftfahrers, der unter Mebhydrolineinfluss steht, erwarten.

Abb. 9: Schematische Darstellung der negativen Beeinflussung der wichtigsten für die Verkehrstauglichkeit relevanten Funktionsbereiche durch Promethazin ▥ und Mebhydrolin ▤ (Die dargestellten Flächen entsprechen dem Grad der Beeinträchtigung)

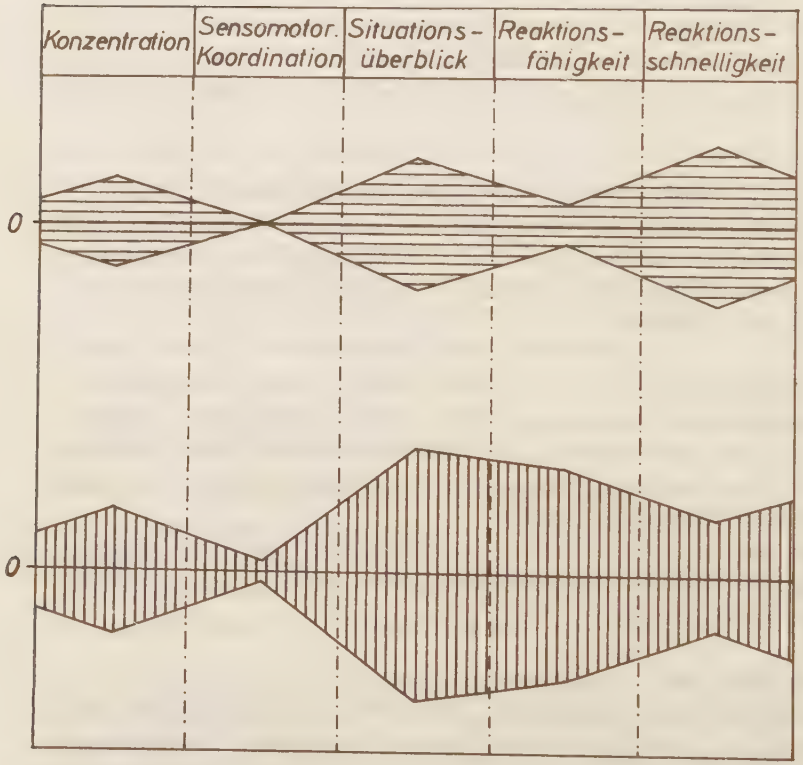


Abb. 10: Testergebnisse: Mittelwerte

(Dasjenige Medikament, unter dessen Einfluss das jeweils beste Ergebnis erzielt wurde, ist unter Platzziffer 1 aufgeführt)

Test	Platzziffer		
	1	2	3
I	Mebhydrolin 27,10	Placebo 26,90	Promethazin 26,7
II	Placebo 17,45	Mebhydrolin 15,45	Promethazin 13,20
III	Placebo 32,2	Mebhydrolin 29,9	Promethazin 28,9
IV	Placebo 21,3	Mebhydrolin 23,3	Promethazin 25,4
V	Placebo 16,75	Promethazin 18,30	Mebhydrolin 18,45
VI	Placebo Z: 28,9 F: 8,13	Mebhydrolin 32,4 8,92	Promethazin 33,2 9,05

(Z = Zeitwert; F = Fehlerwert)

Ob diese Versuchsergebnisse auf die Verkehrssituation übertragen werden können, ist dadurch eingeschränkt, dass diese Leistungstests an die Versuchspersonen neue Anforderungen stellen und dementsprechend nicht geübte Funktionen beanspruchen. Das Führen eines Kraftfahrzeuges hingegen gründet sich sehr wesentlich auf geübte, z.T. automatisierte Funktionen, die bei weitem nicht denselben Grad an Anspannung und bewusster Kontrolle erfordern.

Trotzdem wird es zweckmässig und im Interesse der Verkehrssicherheit notwendig sein, bei einer geplanten Behandlung mit diesen Präparaten zu versuchen, zunächst mit der niedrigsten Tagesdosis von einem Dragee auszukommen und die individuelle Reaktion des Patienten abzuwarten, bevor gegebenenfalls ärztlicherseits über die Weiterführung eines Kraftfahrzeuges diskutiert wird. Erst dann kann beim Fehlen von hier ins Gewicht fallenden Nebenwirkungen der Teilnahme am motorisierten Strassenverkehr zugestimmt werden.

Diese Vorsichtsmassnahmen erscheinen im Hinblick auf die weiter ansteigende Zahl von Verkehrsunfällen geboten, um das im Verlauf einer Therapie mit Antihistaminpräparaten möglicherweise auftretende Versagen eines Kraftfahrers im Strassenverkehr weitgehend auszuschalten.

ZUSAMMENFASSUNG

Entsprechend den Erfahrungen zur Erfassung des Einflusses von Arzneimitteln auf die menschliche Konzentrations- und Leistungsfähigkeit wurden zwei Pharmaka (Mebhydrolin und Promethazin) aus der Gruppe der Antihistaminika an 22 freiwilligen Versuchspersonen untersucht.
Die Ergebnisse dieser kombinierten Testmethode geben kein absolutes Mass für die Wirkung der einzelnen Pharmaka wieder, sondern legen nur eine Rangordnung untereinander fest. Weiterhin sei ausdrücklich vermerkt, dass mit diesen Ausführungen keinerlei Urteil über den therapeutischen Wert und die klinische Bedeutung dieser Präparate verbunden sein soll.

Die Ueberprüfungen wurden ergänzt durch eine Befragung der Versuchspersonen zur Erfassung subjektiver Beschwerden.

Unter der Medikation von Promethazin ergibt sich eine signifikante Verschlechterung ($p < 0,05$) der Ergebnisse gegenüber denen des Leerversuches. Bei Applikation von Mebhydrolin sind die Ergebnisse ebenfalls signifikant erniedrigt ($p \leq 0,05$). Die Leistungen unter Mebhydrolin und Promethazin waren nicht eindeutig zu differenzieren.

Die statistische Auswertung der Punktetabellen erfolgte nach dem einseitigen Zeichentest (21).

Die Ergebnisse werden unter besonderer Berücksichtigung der methodischen Problematik (reaktive Leistungssteigerung) interpretiert.

Mit der gebotenen Zurückhaltung wird die Frage diskutiert, inwieweit die vorliegenden experimentellen Ergebnisse auf die praktische Verkehrssituation übertragbar sind.

A N H A N G

Ergebnistabellen

Test I (TRACK-TRACER) (Sek./Fehler)

	Testserie		
	a	b	c
Vp 1	30/4	32/3	27/6
2	15/6	20/6	20/8
3	40/8	35/10	35/5
4	35/1	30/5	31/3
5	30/5	30/9	28/5
6	30/3	32/8	35/1
7	50/0	37/5	32/5
8	45/1	52/0	36/2
9	35/8	30/3	26/3
10	55/0	40/1	43/1
11	33/3	35/4	30/4
12	20/3	26/0	23/3
13	50/1	34/0	32/6
14	30/2	28/3	38/2
15	30/8	25/6	28/6
16	33/3	28/2	25/2
17	30/3	48/1	35/5
18	60/1	45/0	43/0
19	60/3	45/1	50/0
20	40/3	23/4	23/4
21	43/0	32/3	30/5
22	45/6	30/5	30/2

Test II (Labyrinth) (Sek./Fehler)

	Testserie		
	a	b	c
Vp 1	175/11,5	161/12	151/17,5
2	275/10,5	116/5	134/1,5
3	190/4	372/8,5	382/7,5
4	194/9	144/10	140/10,5
5	233/7,5	175/8	163/5
6	163/4,5	167/7	237/8
7	387/12	295/5,5	483/11
8	270/6	220/1	212/5,5
9	235/19	215/12	299/16
10	222/14,5	155/2	192,7
11	275/19,5	186/9	161/13,5
12	106/13	146/7,5	169/7
13	259/2,5	148/3	204/5
14	207/8	162/7	98/1,5
15	137/11,5	131/14,5	115/15,5
16	257/22,5	197/15	209/15,5
17	181/10	107/2	125/7
18	300/14,5	147/3,5	239/4,5
19	258/10	145/1	150/2
20	244/11,5	171/8,5	162/6
21	163/7,5	130/11,5	115/6
22	186/5	132/5,5	102/3

Test III ("1000 - rückwärts") (Punkte)

	Testserie		
	a	b	c
Vp 1	24,5	29,5	26,5
2	35,5	42,5	41,0
3	27,5	27,5	22,5
4	25,5	29,0	31,5
5	34,0	37,0	35,5
6	25,0	33,5	31,0
7	27,0	36,0	28,5
8	34,0	34,0	37,0
9	20,0	24,0	24,0
10	23,0	28,5	33,0
11	31,5	35,0	35,0
12	24,5	29,5	30,0
13	24,0	29,0	27,0
14	32,5	35,5	37,5
15	35,5	37,5	38,0
16	29,5	36,0	27,0
17	15,5	36,5	37,5
18	26,5	34,5	39,0
19	19,0	24,5	23,5
20	25,5	26,0	25,5
21	25,0	27,0	30,5
22	32,5	37,0	35,0

Test IV (MIRKÉ) (Punkte)

	Testserie		
	a	b	c
Vp 1	28	16	26
2	20	12	24
3	42	36	37
4	25	12	15
5	22	13	21
6	6	21	17
7	34	24	36
8	18	19	19
9	32	29	35
10	29	25	24
11	35	32	22
12	19	20	19
13	25	20	19
14	23	13	17
15	25	20	17
16	43	31	29
17	29	29	30
18	14	9	11
19	20	19	17
20	34	31	19
21	27	19	21
22	23	19	22

Test V (Reaktionstest) (1/100 Sek.)

	Testserie		
	a	b	c
Vp 1	17,3	17,2	15,2
2	21,7	14,7	17,2
3	22,0	20,4	18,7
4	20,3	19,3	18,4
5	26,4	23,3	26,5
6	16,1	13,0	17,8
7	14,5	16,5	21,0
8	18,0	16,1	17,7
9	30,7	24,7	29,5
10	23,9	13,5	17,3
11	16,8	15,9	15,2
12	16,3	14,8	16,4
13	17,7	15,6	13,4
14	19,6	15,6	17,7
15	15,1	16,1	17,0
16	20,2	17,0	22,0
17	15,1	13,6	15,2
18	17,9	16,7	14,3
19	17,6	15,2	16,5
20	16,1	16,3	15,4
21	15,2	16,8	13,9
22	17,5	16,6	16,6

Test VI (DUECKER) (Min./Fehler)

	Testserie		
	a	b	c
Vp 1	44/17	31/13	33/16
2	36/15	26/4	25/14
3	48/11	37/6	42/3
4	32/26	27/17	36/18
5	27/9	19/10	18/8
6	47/6	40/5	32/6
7	38/18	30/20	32/29
8	23/1	17/1	19/2
9	40/7	35/2	25/1
10	31/19	27/17	31/9
11	24/6	20/7	19/5
12	25/11	24/6	22/8
13	40/11	27/12	26/11
14	26/7	21/4	27/5
15	33/7	27/7	25/5
16	29/16	32/8	28/16
17	49/6	26/13	21/9
18	44/15	33/8	39/10
19	37/2	35/3	30/2
20	51/3	36/10	40/0
21	52/3	35/1	35/2
22	32/7	30/4	30/3

LITERATURANGABEN

1) CHAPUIS, F.: Der Labyrinth - Test
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart

2) CLAUSER, G.: Zur Kritik des doppelten Blindversuches
Med.Klinik 51, 1403 (1956)

3) CLAUSER, G.: Klin. Beitrag zur Methodik und Indikation der psychotherap. Kurzbehandlung
Klin.Wschr. 29, 438 (1951)

4) DECHANT, R.: Erfahrungen mit dem Antihistaminikum Fenistil als Antipruristikum und in verkehrsmedizinischer Sicht
Münch.Med.Wschr. 106/I, 1187 (1964)

5) DOENICKE, A.: Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch Barbituratmedikation und durch die Kombination Barbiturat/Alkohol
Arzneimittelforschung 12, 1050 (1962)

6) DUEKER, H.: Der Konzentrations-Leistungs-Test
Verlag f. Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe, Göttingen (1959)

7) HIPPIUS, H. und KANIG, K.: Neue Phenothiazinderivate für die psychiatrische Pharmakotherapie
Fschr.Neurol.Psychiatrie 26, 582 (1958)

8) HORATZ, K.: Schreib- und Zahlentest
Anaesthesist 9, 137 (1960)

9) KAEHLER, H.J.: Neuroleptika und Antihistaminika. Ihre erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen
Ergebn. Inn.Med. und Kinderheilk., 13 (1960)

10) KREUSCHER, H. und FREY, H.: Die Verkehrstüchtigkeit unter der Wirkung von Anaesthetika, Hypnotika, Analgetika und Ataraktika
Arzneimittelforschung 12, 1056 (1962)

11) LASAGNA, L.: Further studies on the pharmacology of placebo administration
J. clin. Invest. 37, 533 (1958)

12) MARTINI, P.: Methodenlehre klin.-therap. Forschung
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953

13) MARTINI, P.: Die unwissentliche Versuchsanordnung und der sog. doppelte Blindversuch
Dtsch. med. Wschr. 82, 597 (1957)

14) MEYLER, L.: Schädliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln
Wien: Springer 1956

15) POST, H.: Inaug.Diss. 1965

16) REINARTZ, E.: Ueber die Einwirkung von Medikamenten bei 500 Kraftfahrzeugunfällen in Frankfurt/M
Inaug.Diss. Mainz, 1962

17) SCHUBERT, R. und FISCHER, W.: Dtsch.Med.Wschr. 79, 809 - 811, (1954)

18) Stedman's Dictionary (17. Auflage)

19) TROUTON, D.S.: Placebos and their psychological effects
J. ment. Sci. 103, 344 (1957)

20) WAGNER, H.J.: Ueberprüfung des Leistungsverhaltens unter der Einwirkung verschiedener Antihistaminika
Arzneimittelforschung 12, 1065 (1962)

21) WEBER, E.: Grundriss der Biolog. Statistik
S. 410 (1964)

Für die Ueberlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei dessen Bearbeitung möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Doenicke herzlichst und ergeben danken.

LEBENSLAUF

Als viertes Kind der Kaufmannseheleute Albert und Anni Heim, geb. Müller, wurde ich am 13. März 1942 in Weiler im Allgäu geboren.

Dort besuchte ich ab 1948 vier Jahre lang die Volksschule und wechselte dann an die Oberrealschule Lindenberg/Allgäu über. 1961 legte ich hier die Reifeprüfung ab.

Im Winterhalbjahr 1961/62 begann ich das Studium der Naturwissenschaften an der Ludwig - Maximilians- Universität zu München. Nach zwei Semestern immatrikulierte ich mich in der medizinischen Fakultät. Nach dem Wintersemester 1962/63 legte ich hier das Vorphysikum und im Wintersemester 1964/65 das Physikum ab.

Nach dem Wintersemester 1967/68 legte ich an der hiesigen Universität das medizinische Staatsexamen ab.